

소변 농축에 관련된 신장내 운반체의 조절기전

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

김 동 언

소변 농축의 의의 및 중요성

대사폐기물 (metabolic waste) 중 신장을 통하여 배설되는 것을 소변 용질 (urinary solute)이라고 하며, 이 소변 용질이 배설될 때 용매로서 물이 강제적으로 같이 배설된다 (obligatory urinary water loss). 단백질 같은 거대분자를 제외한 분자량 5,000 이하의 물질은 자유롭게 여과되므로 사구체 모세혈관에서 보우만 주머니로 갖 여과된 원뇨의 삼투질 농도 (osmolality)는 혈장의 그것과 거의 같은 300 mOsm/kgH₂O 정도이다. 그러나 이 원뇨가 세뇨관을 지나면서 말단 속수질 집합관 (terminal inner medullary collecting duct)에 이르렀을 때는 그 구성성분과 삼투질 농도가 크게 달라지는데 경우에 따라 희석될 수도 있고, 농축될 수도 있다.

성인이 하루에 소변으로 배설하는 용질의 양은 평균 1,200 mOsm 정도로서 만약 소변이 농축되지 않는다면 1,200 mOsm의 용질을 배설하기 위한 용매로서의 물의 양은 최소한 4 L에 달할 것이다. 그러나 인간의 소변 최대 농축 능력은 1,200 mOsm/kgH₂O 정도이므로 소변량을 1 L 정도로 줄일 수 있다. 사막에 사는 몇몇 동물들은 소변을 5,000 mOsm/kgH₂O 까지 농축시킬 수 있는데, 이 경우 1,200 mOsm의 용질을 배설하는데 필요한 물의 양을 250 mL까지 줄일 수 있으며 이 정도의 물은 탄수화물이나 지방이 산화할 때 생겨나는 양으로도 충당이 되므로 이런 동물들은 물을 마시지 않고 음식만 먹고도 살아갈 수 있다. 따라서 물을 떠나서 살아야 하는 육상 동물에게 소변 농축은 매우 중요한 생존 수단이다.

소변 농축 기전

소변 농축이란 소변에서 용질은 그대로 둔 채 물만

재흡수하여 소변을 진하게 만드는 과정으로서 단순히 용질이 흡수될 때 물이 같이 흡수되는 용질-의존성 수분 재흡수 (solute-dependent water reabsorption)와는 다르다. 예를 들어 알도스테론에 의해 300 mOsm의 NaCl이 재흡수 될 때 1 L의 물이 같이 흡수되었다면 이 경우 소변의 양이 줄어드는 것이지 소변이 농축되는 것은 아니다.

소변 농축 기전을 처음으로 설명한 것은 1942년 Kuhn가 Ryffel이 제시한 반류증폭 (countercurrent multiplication) 기전이다¹⁾. Henle 고리는 하행각 (descending limb)과 상행각 (ascending limb)이 서로 마주보고 있으며 이 안에서 소변이 서로 반대방향으로 흐르고 있다. 상행각은 물을 통과시키지 않으면서 능동적으로 NaCl을 재흡수한다. 이로 인해 상행각 내부의 소변 농도는 희석되고 주변 간질의 삼투질 농도는 증가하게 되는 데 이를 반류증폭 과정의 단일효과 (single effect)라고 한다. 한편 하행각은 NaCl을 통과시키지 않으면서 물에 대한 투과성은 매우 높기 때문에 증가된 간질의 삼투질 농도로 인해 물이 하행각으로부터 빠져나오면서 하행각내의 소변은 농축된다. 이런 특수한 해부학적 구조하에서 신수질의 어느 한 수평 단면에서의 단일효과 (상행각 내부의 소변과 주변 간질액의 삼투질 농도의 차이)는 수질 상부와 하부가 모두 같은 값을 가지지만 수질 아래쪽으로 내려갈수록 소변과 간질액의 삼투질 농도가 점점 증가하게 되는데 이를 반류증폭 기전이라고 한다.

조류 이하의 동물에서는 헨레 고리의 오름부분이 모두 굵은 상행각 (thick ascending limb)으로 구성되어 있으며, 굵은 상행각은 NaCl을 능동적으로 재흡수하므로 Kuhn과 Ryffel의 반류증폭 기전이 훌륭하게 적용이 된다²⁾. 그러나 포유류의 경우 헨레 고리의 오름부분이 가는 상행각 (thin ascending limb)과 굵은 상행각으로 나뉘어져 있으며 가는 상행각에서는 NaCl의 능동적 흡수 기전이 없으므로 정작 소변의

농축이 가장 많이 일어나는 속수질 (inner medulla)에서는 설명이 불가능하였다. 1972년에 Kokko와 Rector에 의해 발표된 수동적 반류증폭 기전 (passive countercurrent multiplication mechanism)은 바깥수질 (outer medulla)의 굵은 상행각에서 일어난 NaCl의 능동적 재흡수에 의하여 간접적으로 속수질 간질 (interstitium)에 요소 (urea)가 축적되어 소변의 농축이 진행되는 것을 의미한다³⁾.

요소운반체와 수분통로 (Urea transporters and Aquaporins)

1. 요소운반체

이 수동적 반류증폭 기전이 성립되기 위해서는 고농도의 요소가 항상 속수질 깊은 곳에 존재하여야 한다. 요소가 배설되기 직전 말단 집합관 강에서 속수질 간질로 빠르게 재흡수 되어야 하는데 이를 위해 요소운반체 (urea transporter)의 존재가 필수적이라고 생각되었다. 1993년에 You들에 의해 처음으로 토끼의 콩팥 수질에서 요소운반체의 cDNA가 클로닝되었으며⁴⁾ 이후 잇따라 흰쥐 및 사람의 콩팥, 적혈구, 내피세포 등에서 요소운반체가 클로닝되었다^{5, 7)}. 새로운 요소운반체가 계속 밝혀짐에 따라 요소운반체 명명의

혼란을 피하기 위해 Sands들은 요소운반체를 두 군, UT-A와 UT-B로 크게 나눌 것을 제시하였다⁸⁾. 이 기준에 의하면 신세뇨관 (renal tubule)에 존재하는 요소운반체는 UT-A 군에 속하며 이중 집합관에 존재하는 것을 UT-A1이라고 하며 헨레고리의 가는 내림각 (thin descending limb)에 존재하는 것을 UT-A2라고 한다. 반면에 혈관 내피세포 및 적혈구 막에 존재하는 요소운반체는 UT-B라고 한다.

굵은 상행각 세포 (thick ascending limb cell)의 자유막 (apical membrane)에는 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ cotransporter (NKCC2)가 존재하고 기저외측막 (basolateral membrane)에는 다량의 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase와 Cl^- 통로 (CLC-K2)가 존재하여 능동적으로 NaCl을 재흡수한다 (Fig. 1). 이때 물은 흡수되지 않으므로 간질액의 삼투질 농도가 증가하고 인접한 집합관으로부터 물이 재흡수되면서 집합관내 소변의 요소 농도는 점점 높아지게 된다. 따라서 바깥수질에서 NaCl의 능동적 재흡수로 시작된 소변 농축과 소변내 요소 농도의 증가가 수동적 모델의 성립 조건이 된다. 바깥수질에서부터 농축되기 시작한 소변의 요소 농도는 속수질로 내려가면서 점점 높아진다. 소변의 요소는 집합관 말단에서 배설되기 직전에 요소운반체 UT-A1을 통해 속수질 간질로 재흡수된다.

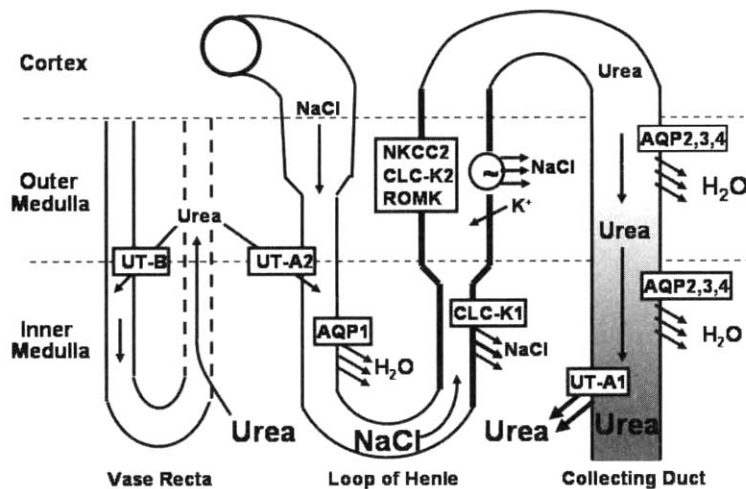


Fig. 1. Diagram showing the location of the major medullary transport proteins involved in the urine concentrating mechanism. NKCC2: Na-K-2Cl cotransporter, ROMK: renal outer medullary K channel, UT: urea transporter, AQP: Aquaporin, CLC-K: chloride channel.

재흡수된 요소는 유창모세혈관 (fenestrated capillary)인 상행골은혈관 (ascending vasa recta)으로 들어가 혈류를 타고 바깥 수질까지 올라가다가 요소 농도가 낮은 바깥 수질에서 다시 간질로 나와 가는 하행각 (thin descending limb)의 요소운반체 UT-A2 또는 하행골은혈관 (descending vasa recta)의 요소운반체 UT-B를 통하여 속수질로 다시 돌아가게 된다. 즉 UT-A2를 통하여 세뇨관내로 분비된 요소는 소변의 흐름에 의해 집합관 말단 부위까지 내려와서 다시 UT-A1을 통하여 속수질로 재흡수되고, 하행골은혈관의 UT-B를 통하여 혈관내로 들어간 요소는 혈류를 타고 다시 속수질로 내려가게 된다. 이 과정을 신장내 요소 재순환 (intrarenal urea recycling)이라고 하며 이 방법에 의해 속수질 말단부에는 항상 고농도의 요소가 존재하게 된다 (Fig. 1).

한편, 가는 하행각 (thin descending limb)에는 수분통로 AQP1이 존재하여 물에 대단히 투과적이며 용질은 통과시키지 않으므로 고리의 반환점에서 고리 내부의 NaCl 농도는 점점 높아진다. 가는 상행각 내부의 NaCl과 주변 간질의 요소 사이에 삼투성 경사 (osmotic gradient)는 없지만 화학적 경사 (chemical gradient)에 의해서 가는상행각 내부의 NaCl은 나오려고 할 것이고, 외부 간질액의 요소는 들어가려고 할 것이다. 그러나 가는 상행각은 NaCl에는 투과성이 높고 요소에는 투과성이 낮으므로 같은 시간내에 상대적으로 들어가는 요소보다 나오는 NaCl이 많게 되어 능동적 기전 없이 NaCl이 재흡수되어 간질의 장력을 높이는 단일효과가 발생한다. 가는 상행각에는 Na⁺ 통로가 존재하지 않으나 NaCl의 투과성이 큰 이유는 이 곳에 Cl⁻ 통로 (CLC-K1)가 존재하기 때문이며 Na⁺는 Cl⁻가 빠져 나온 후, 전기적 경사 (electric gradient)에 의해 이차적으로 세포와 세포 사이의 연결부를 통해 나오게 된다.

2) 수분통로 (Aquaporin)

일단 수질의 간질액이 고장성으로 되면 물은 삼투질 농도 차에 의해서 수동적으로 흡수되는데 이를 용질 무관성 수분 재흡수 (solute-free water reabsorption)이라고 한다 이 때 다량의 물이 빠르게 흡수되기 위해서는 수분 통로 (water channel)가 필요한데 이를 aquaporin이라고 한다.

중요한 신장내 aquaporin으로는 AQP1, AQP2, AQP3, AQP4가 있으며 AQP1은 근위세뇨관 (proximal tubule)부터 가는 하행각 (descending thin limb)

에 걸쳐 존재하는 구성단백질 (constitutive protein)인 반면 AQP2, AQP3, AQP4는 집합관에 존재하는 조절단백질 (regulatory protein)이다. AQP2는 집합관 세포의 자유막에 존재하며 AQP3, AQP4는 기저외측막에 존재한다. 이 중 가장 중요한 것은 AQP2로서 물 흡수에 있어서 그 속도와 양을 조절하는 단백질이라고 할 수 있다.

요소운반체와 수분통로의 조절 기전

1. 단기 조절 기전 (Short term mechanism)

AQP2는 바소프레신에 의해 인산화 (phosphorylation) 되며 인산화된 AQP2-함유 소포 (AQP2-containing vesicle)는 자유막하 세포질 (cytosol)에서 자유막으로 옮겨가서 삽입되어 수분통로가 열리게 된다. 바소프레신의 자극이 없으면 AQP2는 다시 자유막하 세포질로 되돌아가게 된다⁹⁾.

UT-A1 역시 바소프레신에 의해 인산화되며¹⁰⁾, 기능적 실험에 의해 요소운반체의 인산화는 요소의 투과성을 증가시킴이 증명되었으나¹¹⁾ AQP2와 같이 세포질과 막 사이를 오가는 왕복현상은 관찰되지 않았으며¹²⁾ 어떤 방법에 의해 요소가 운반되는지는 아직 의문으로 남아 있다.

2) 장기 조절 기전 (Long term mechanism)

바소프레신이 단기적으로 UT-A1과 AQP2를 인산화시켜 요소와 물의 흡수를 증가시킨다는 것은 이미 알려진 사실이나, 장기적으로 UT-A1이나 AQP2의 양이 증가 또는 감소하는 기전은 아직 알려지지 않았다.

(1) 당뇨 (포도당에 의한 삼투성 이뇨) 쥐에서의 UT-A1과 AQP2

Streptozotocin으로 당뇨가 유발된 Sprague-Dawley 쥐에서 UT-A1과 AQP2의 양은 속수질 기저부와 말단부에서 모두 증가한다¹³⁻¹⁵⁾. 그러나 바깥수질의 UT-A2는 큰 변화가 없었다. 한편 당뇨시에는 혈중 바소프레신이 증가하는 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 저자들은 당뇨시 UT-A1과 AQP2의 양적 증가가 바소프레신에 의한 것인지 알아보기 위하여 선천적으로 바소프레신이 결핍된 Brattleboro 쥐를 두 군으로 나누고 한 군에는 바소프레신만 투여하였고 (VP alone), 다른 한 군에는 바소프레신 투여와 함께 streptozo-

tocin을 주사하여 당뇨를 유발시켰다 (VP+DM). 두 군에 같은 양의 바소프레신이 투여되었음에도 불구하고 UT-A1과 AQP2가 VP+DM 군에서 더 많이 증가하였다. 이 결과는 바소프레신은 UT-A1 증가의 필요조건 일 뿐, 직접적인 조절인자는 아니며 삼투성 이뇨 (osmotic diuresis)의 다른 요인이 UT-A1과 AQP2의 양을 조절하는 인자임을 시사한다¹⁷⁾.

소변 농축을 위하여는 고농도의 요소가 속수질 간질에 존재하여야 한다. 그리고 고농도의 요소가 속수질 간질에 존재하기 위하여는 소변의 요소 농도가 높아야 한다. 일반식을 섭취하는 쥐에서 요소는 소변 용질 중 약 45%를 차지하고 소변의 요소농도는 약 800-1,000 mmol/L 정도이다. 이 경우 소변의 삼투질 농도는 약 2,000 mOsm/kgH₂O 정도로 유지된다. 당뇨 쥐에서는 세뇨관 내에 흡수 불가능한 포도당의 증가로 인하여 소변의 요소가 상대적으로 희석되어 총 소변 용질의 20.7%로 떨어지고 소변의 요소 농도도 176±14 mmol/L로 감소하였으며 소변의 삼투질 농도도 917±65 mOsm/kgH₂O로 낮아졌다. 따라서 저자들은 소변의 요소 농도가 감소하였을 때 UT-A1이 보상적으로 증가할 것이라고 가설을 세우고 이를 증명하기 위해 다른 종류의 삼투성 이뇨 모델을 만들어 실험하였다¹⁸⁾.

(2) NaCl에 의한 삼투성 이뇨 (NaCl-induced osmotic diuresis) 쥐에서의 UT-A1과 UT-A2

저자들은 흰쥐에게 4% NaCl 식이를 2주간 먹인 후, 대조군과 비교해 보았다. 당뇨 때와 마찬가지로 소변의 총 용질 양과 소변량은 NaCl 배설의 증가로 인해 크게 늘어났으며 이로 인해 소변 요소의 총 용질에 대한 비율은 26%, 소변 요소 농도는 399±49 mmol/L로 크게 떨어졌다. 속수질 기저부와 말단부에서 UT-A1은 크게 증가하였으나 바깥 수질의 UT-A2는 큰 변화가 없었다.

(3) 요소에 의한 삼투성 이뇨 (urea-induced osmotic diuresis) 쥐에서의 UT-A1과 UT-A2

이번에는 반대로 소변의 요소 농도를 높이기 위하여 20% 요소 첨가 식이를 2주간 먹인 후 대조군과 비교해 보았다. 소변의 총 용질의 양과 소변량은 요소 배설의 증가로 크게 늘어났으며 이로 인해 소변내 요소의 비율은 61%로 증가하였고, 소변의 요소 농도도

1,070±98 mmol/L로 증가하였다. NaCl에 의한 삼투성 이뇨시와는 정반대로 속수질 기저부와 말단부의 UT-A1 양은 전혀 변화가 없었던 반면 바깥 수질의 UT-A2의 양은 크게 증가하였다.

이 상의 결과에서 UT-A1은 소변의 요소 농도가 감소하였을 때 이를 보상하기 위하여 증가되며, 반대로 UT-A2는 속수질 말단부의 요소 농도가 매우 높을 때 속수질 말단부로부터 상행 끝은 혈관 (ascending vasa rectae)을 타고 올라오는 요소의 양이 증가됨에 따라 요소가 신장을 빠져나가 전신순환으로 들어가는 것을 막고 신장내 요소 재순환율을 높이기 위하여 증가함을 알 수 있었다.

(4) NaCl에 의한 삼투성 이뇨와 요소에 의한 삼투성 이뇨 시의 AQP2의 양적 변화

물의 능동적 흡수 기전은 존재하지 않는다. 물은 항상 두 구획 (compartment) 사이에 삼투질 농도의 차이 (장력, tonicity)가 있을 때 삼투질 농도가 낮은 (저장성) 구획에서 삼투질 농도가 높은 (고장성) 구획으로 수동적으로 이동한다. Storm 등은 cyclic AMP 존재 하에서, 배양된 속수질 집합관 세포 (IMCD cell) 내의 AQP2의 양이 NaCl이나 sorbitol이 첨가된 배지 (medium)에서는 증가되나 요소가 첨가된 배지에서는 증가되지 않음을 보고하였다¹⁹⁾. 요소는 세포내액과 세포외액에 고르게 분포하여 세포내 장력에 영향을 미치지 않는 반면, NaCl이나 sorbitol은 세포 외에만 분포하면서 세포내 수분을 끌어당겨 세포내 장력을 증가시킨다는 점에서 AQP2의 양적 조절은 바소프레신과 함께 세포내 장력이 관계할 것을 시사한다.

속수질 말단부위 (inner medullary tip)의 집합관 세포는 요소운반체 UT-A1의 존재로 요소에 대하여 투과성이 대단히 높아서 소변과 속수질 말단부 간질액의 요소 농도는 거의 같다. 즉 소변의 요소 농도가 높을수록 속수질 간질액의 요소 농도도 높아진다. 속수질 간질액의 요소 농도가 높을수록 가는 상행각 (thin ascending limb)에서 NaCl이 수동적으로 재흡수되는 단일 효과 (single effect)는 향상되는데, 이는 수직적으로는 수동적 반류 증폭 기전에 의해 피질-수질 삼투질 농도 경사 (corticomedullary osmotic gradient)를 증가시키고 수평적으로는 속수질 간질액과 소변 사이의 삼투질 농도차를 증가시켜서 집합관을 통한 물의 흡수를 촉진한다.

저자들의 최근 실험에 의하면 UT-A1과는 정반대

로, 소변 (및 속수질 간질액)의 요소 농도가 감소하는 NaCl에 의한 삼투성 이뇨 (NaCl-induced osmotic diuresis) 모델에서는 AQP2의 양이 감소하고 소변 (및 속수질 간질액)의 요소 농도가 증가하는 요소에 의한 삼투성 이뇨 (urea-induced osmotic diuresis) 모델에서는 AQP2의 양이 증가하는 것을 관찰하였다. 속수질의 요소 농도가 증가하였을 때 가는 상행각 (thin ascending limb)으로부터 NaCl의 재흡수가 증가되어 속수질의 장력을 높이게 되므로 이 결과는 AQP2의 양적 조절이 속수질 장력과 관계 있음을 생체 실험 (in vivo)으로도 뒷받침하는 소견이다.

참 고 문 헌

- 1) Kuhn W, Ryffel K: Herstellung konzentrierter Lösungen aus verdünnten durch bloße Membranwirkung. Ein Modellversuch zur Funktion der Niere. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem* **276**:145-178, 1942
- 2) Nishimura H, Koseki C, Imai M, Braun EJ: Sodium chloride and water transport in the thin descending limb of Henle of the quail. *Am J Physiol* **257**:F994-F1002, 1989
- 3) Kokko JP, Rector FC Jr: Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla. *Kidney Int* **2**:214-223, 1972
- 4) You G, Smith CP, Kanai Y, Lee WS, Stelzner M, Hediger MA: Cloning and characterization of the vasopressin-regulated urea transporter. *Nature* **365**:844-847, 1993
- 5) Smith CP, Lee WS, Martial S, Knepper MA, You G, Sands JM, Hediger MA: Cloning and regulation of expression of the rat kidney urea transporter (rUT2). *J Clin Invest* **96**:1556-1563, 1995
- 6) Shayakul C, Steel A, Hediger MA: Molecular cloning and characterization of the vasopressin-regulated urea transporter of rat kidney collecting ducts. *J Clin Invest* **98**:2580-2587, 1996
- 7) Tsukaguchi H, Shayakul C, Berger UV, Tokui T, Brown D, Hediger MA: Cloning and characterization of the urea transporter UT3: localization in rat kidney and testis. *J Clin Invest* **99**:1506-1515, 1997
- 8) Sands JM, Timmer RT, Gunn RB: Urea transporters in kidney and erythrocytes. *Am J Physiol* **273**:F321-F339, 1997
- 9) Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* **82**:205-244, 2002
- 10) Zhang C, Sands JM, Klein JD: Vasopressin rapidly increases phosphorylation of UT-A1 urea transporter in rat IMCDs through PKA. *Am J Physiol Renal Physiol* **282**:F85-F90, 2002
- 11) Sands JM, Nonoguchi H, Knepper MA: Vasopressin effects on urea and H₂O transport in inner medullary collecting duct subsegments. *Am J Physiol Renal Physiol* **253**:F823-F832, 1987
- 12) Inoue T, Terris J, Ecelbarger CA, Chou CL, Nielsen S, Knepper MA: Vasopressin regulates apical targeting of aquaporin-2 but not of UT1 urea transporter in renal collecting duct. *Am J Physiol* **276**:F559-F566, 1999
- 13) Kim DU, Sands JM, Klein JD: Changes in renal medullary transport proteins during uncontrolled diabetes mellitus in rats. *Am J Physiol* **285**:F303-F309, 2003
- 14) Bardoux P, Ahloulay M, Maout SL, Bankir L, Trinh-Trang-Tan MM: Aquaporin-2 and urea transporter-A1 are up-regulated in rats with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* **44**:637-645, 2001
- 15) Nejsum LN, Kwon TH, Marples D, Flyvbjerg A, Knepper MA, Frokiaer K, Nielsen S: Compensatory increase in AQP2, p-AQP2, and AQP3 expression in rats with diabetes mellitus. *Am J Physiol* **280**:F715-F726, 2001
- 16) Brooks DD, Nutting DF, Crofton JT, Share L: Vasopressin in rats with genetic and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes* **38**:54-57, 1989
- 17) Kim DU, Sands JM, Klein JD: Role of vasopressin in diabetes mellitus-induced changes in medullary transport proteins involved in urine concentration in Brattleboro rats. *Am J Physiol* **286**:F760-F766, 2004
- 18) Kim DU, Klein JD, Racine S, Murrell BP, Sands JM: Urea may regulate urea transporter abundance during osmotic diuresis. *Am J Physiol Renal Physiol* (in Press)
- 19) Storm R, Klusmann E, Geelhaar A, Rsenthal W, Maric K: Osmolality and solute composition are strong regulators of AQP2 expression in renal principal cells. *Am J Physiol Renal Physiol* **284**:F189-F198, 2003